



生体組織の再生能力を低下させるタンパク質を発見！ 再生医療への応用が期待！ ～幹細胞の分化を抑制するタンパク質「グレムリン2」～

藤田医科大学（豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98）の応用細胞再生医学講座（研究責任者 教授：赤松 浩彦）・皮膚科学講座（教授：杉浦 一充）と日本メナード化粧品株式会社（名古屋市中区丸の内 3-18-15、代表取締役社長：野々川 純一）は、共同で、再生医療への応用が進められている「間葉系幹細胞^{*1}」の研究を、2003 年より行って参りました。今回、生体組織の再生に関わる幹細胞の分化能を抑制するタンパク質「GREM2(グレムリン 2)」を突き止めました。

共同研究のグループは、皮下脂肪に存在する間葉系幹細胞をターゲットに、加齢にともなう幹細胞の能力の変化について解析を進め、以下 3 つのことが明らかになりました。

1. 間葉系幹細胞の脂肪細胞への分化を GREM2 が抑制する。
2. 加齢にともない皮下脂肪の GREM2 の発現量は増えている。
3. GREM2 の発現量を減らすと間葉系幹細胞の分化能は改善する。

私たちの生体組織を維持・再生するためには、組織に存在している幹細胞の分化によって新しい細胞を供給することが重要です。今回の研究によって、GREM2 は幹細胞の分化能力を抑制していることが明らかになりました。また、GREM2 は加齢にともなって発現量が増えていることもわかりました。つまり、加齢によって GREM2 が増えると、幹細胞の能力を低下させ、その結果、組織の再生能力が衰えるメカニズムが見えてきました。なお今回の研究から、GREM2 の発現量を減らすことで幹細胞の能力を高めることが可能であると期待されたことから、今後 GREM2 の発現をコントロールする技術が確立できれば、生体組織の再生能力の向上や、再生医療への応用が期待できると考えています。

本研究成果は、2019 年 10 月 26 日付け科学雑誌「Regenerative Therapy」電子版に掲載されました。



*1 間葉系幹細胞

間葉系幹細胞は、骨髄、臍帯血、歯髄などから分離され再生医療への応用が進められています。なかでも皮下脂肪は、他の組織に比べて幹細胞が豊富に存在し、分離しやすく、幹細胞の供給源として注目されています。

参考資料

1. GREM2 が間葉系幹細胞から脂肪細胞へ分化する能力を低下させる
2. 加齢によって脂肪組織中で GREM2 が増える
3. GREM2 の量を制御すると、間葉系幹細胞の能力が高まる

□ 研究内容に関する問い合わせ先

日本メナード化粧品(株)総合研究所

名古屋市西区鳥見町 2-7 TEL:052-531-6263

ほった みか は せ べ ゆういち

堀田 美佳 ・ 長谷部 祐一 (研究内容)

ふくなが いわお

福永 巖 (資料)

<参考資料>

1. GREM2 が間葉系幹細胞から脂肪細胞へ分化する能力を低下させる

間葉系幹細胞を培養し、脂肪細胞へ分化させる実験において、GREM2 を添加した場合としていない場合を比較した結果、GREM2 が存在する条件では脂肪細胞への分化が抑制されることが確認されました。

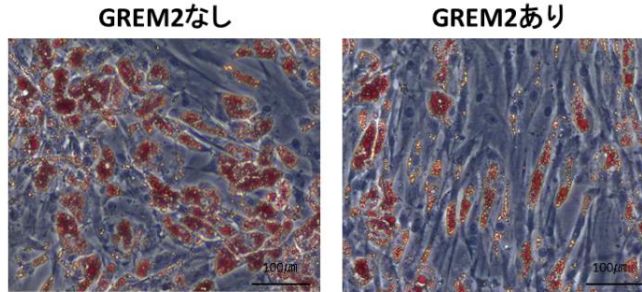


図1 GREM2が脂肪分化を抑える

間葉系幹細胞から脂肪細胞へ誘導培養を行った後、脂肪細胞に分化した細胞が生成した脂肪滴を赤色 (Oil-Red O) で染色した。GREM2がある状態では、赤色で染まる脂肪滴をもつ細胞の割合が少ないことがわかった。

2. 加齢によって脂肪組織中で GREM2 が増える

12~97 歳の計 36 名の皮下脂肪組織切片を用い、GREM2 を染色して解析を行いました。その結果、加齢に伴い間葉系幹細胞やその周囲の細胞で、GREM2 の量が増加することが確認されました。

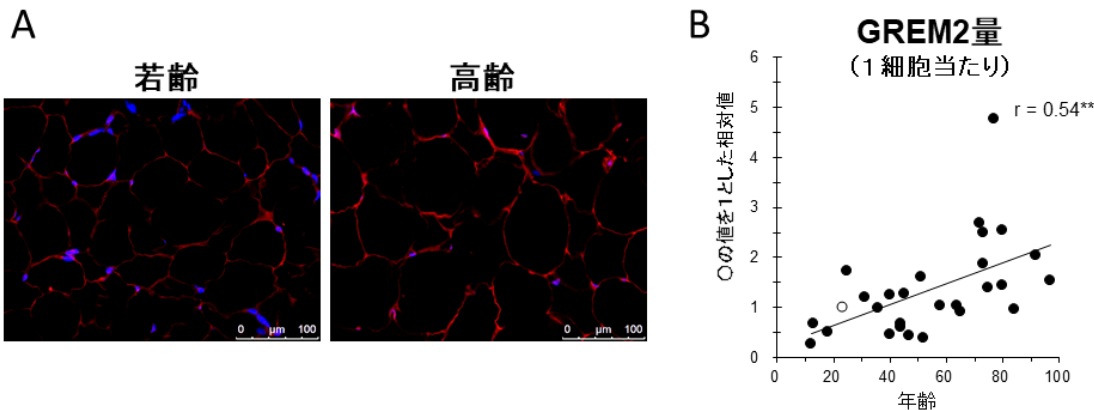


図2 皮下脂肪組織のGREM2

12~97歳の計36名の皮下脂肪組織のGREM2を染色して解析を行った。A)若齢(20代)と高齢(60代)の染色画像。高齢の方がGREM2(赤色)の量が多く観察された。青色は脂肪細胞の隙間に存在する細胞の核で、その中に間葉系幹細胞も含まれる。B)青色の細胞1つ当たりのGREM2の量(蛍光強度)を解析し、23歳の皮下脂肪組織を解析した値(O)を1として計算した値(相対値)をプロットした。加齢に伴って、皮下脂肪組織中のGREM2の量が増加することがわかった。** $p < 0.01$

3. GREM2 の量を制御すると、間葉系幹細胞の能力が高まる

GREM2 が多い高齢者の脂肪組織から分離した細胞に対し、GREM2 遺伝子の発現を抑制して脂肪細胞へ分化させる実験を行いました。その結果、GREM2 遺伝子の発現を抑制していない細胞に比べ、発現を制御した細胞は、脂肪細胞へ分化する割合が多くなることを発見しました。

4. 掲載雑誌・タイトル・著者について

雑誌名: Regenerative Therapy

論文タイトル: Increase of Gremlin 2 with age in human adipose-derived stromal/stem cells and its inhibitory effect on adipogenesis

著者: Mika Kawagishi-Hotta^{1-3*}, Seiji Hasegawa^{1,2,4}, Toshio Igarashi¹, Yasushi Date^{1,2}, Yoshie Ishii^{1,3}, Yu Inoue^{1,2}, Yuichi Hasebe^{1,2}, Takaaki Yamada^{1,3,4}, Masaru Arima⁴, Yohei Iwata⁴, Tsukane Kobayashi⁴, Satoru Nakata¹, Kazumitsu Sugiura⁴, Hirohiko Akamatsu³

* Corresponding author

所属:

1 Research laboratories, NIPPON MENARD COSMETIC CO., LTD.

2 Nagoya University-MENARD Collaborative Research Chair, Nagoya University Graduate School of Medicine

3 Department of Applied Cell and Regenerative Medicine, Fujita Health University School of Medicine

4 Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine